

六味五灵片联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者80例

颜炳柱, 陈立艳, 毕蔓茹, 杨宝山

颜炳柱, 陈立艳, 毕蔓茹, 杨宝山, 哈尔滨医科大学附属第二医院感染科二病房, 黑龙江省哈尔滨市 150001

作者贡献分布: 颜炳柱与陈立艳对此文所作贡献均等; 此课题由颜炳柱、陈立艳及杨宝山设计; 研究过程由颜炳柱、陈立艳、毕蔓茹及杨宝山完成; 数据分析由颜炳柱、陈立艳及毕蔓茹完成; 本论文写作由颜炳柱完成。

通讯作者: 陈立艳, 主治医师, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学附属第二医院感染科二病房. cly1975514@hotmail.com
电话: 0451-86297420

收稿日期: 2010-12-15 修回日期: 2011-02-23

接受日期: 2011-03-23 在线出版日期: 2011-04-18

Treatment of chronic hepatitis B with Liuweiwuling tablets in combination with entecavir: an analysis of 80 cases

Bing-Zhu Yan, Li-Yan Chen, Man-Ru Bi, Bao-Shan Yang

Bing-Zhu Yan, Li-Yan Chen, Man-Ru Bi, Bao-Shan Yang, Department of Infectious Diseases (Division II), the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Li-Yan Chen, Department of Infectious Diseases (Division II), the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China. cly1975514@hotmail.com

Received: 2010-12-15 Revised: 2011-02-23

Accepted: 2011-03-23 Published online: 2011-04-18

Abstract

AIM: To evaluate the efficacy and safety of Liuweiwuling tablets in combination with entecavir in the treatment of chronic hepatitis B.

METHODS: Eighty patients with chronic hepatitis B were randomly divided into control group and treatment group. The control group was given entecavir alone, while the treatment group was treated with entecavir in combination with Liuweiwuling tablets. Clinical manifestations, liver functions, Color ultrasound images, and HBV DNA load were measured before treatment and at 48 wk after treatment and then compared between the two groups.

RESULTS: The total response rate was significantly higher in the treatment group than in the control group (97.62% vs 81.58%, $P < 0.05$). At 48 wk after treatment, clinical manifestations and liver functions were significantly improved in

both groups (both $P < 0.05$). The decline in serum ALT levels was more significant in the treatment group than in the control group (90.48% vs 71.05%, $P < 0.05$). The diameters of the portal and splenic veins and thickness of the spleen were significantly reduced compared with pretreatment values in both groups (all $P < 0.05$). The decline in the diameters of the portal and splenic veins and thickness of the spleen was more significant in the treatment group than in the control group (1.07 ± 0.11 vs 1.18 ± 0.13 ; 0.74 ± 0.11 vs 0.79 ± 0.09 ; 3.5 ± 0.41 vs 4.0 ± 0.43 , all $P < 0.05$ or 0.01). The rate of undetectable HBV DNA was significantly higher than pretreatment values in both groups, but showed no statistical difference between the two groups.

CONCLUSION: Liuweiwuling tablets in combination with entecavir are effective and safe in the treatment of chronic hepatitis B.

Key Words: Chronic hepatitis B; Entecavir; Liuweiwuling tablets

Yan BZ, Chen LY, Bi MR, Yang BS. Treatment of chronic hepatitis B with Liuweiwuling tablets in combination with entecavir: an analysis of 80 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(11): 1191-1194

摘要

目的: 研究六味五灵片联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者的临床疗效。

方法: 80例慢性乙型肝炎患者随机分成对照组和治疗组。对照组给予恩替卡韦治疗, 治疗组给予恩替卡韦联合六味五灵片治疗。观察并比较治疗前和治疗后48 wk两组临床表现、肝功能、肝脾彩超指标和HBV DNA载量。

结果: 治疗组总有效率高于对照组(97.62% vs 81.58%, $P < 0.05$); 治疗48 wk后, 两组患者临床表现、肝功能较治疗前有明显改善, 且治疗组与对照组比较差异显著(ALT: 90.48% vs 71.05%, $P < 0.05$); 治疗后两组患者门静脉内径、脾静脉内径及脾厚度较治疗前明显缩小, 且治疗组与对照组比较差异显著(1.07 ± 0.11 vs 1.18 ± 0.13 ; 0.74 ± 0.11 vs 0.79 ± 0.09 ; $3.5 \pm$

■背景资料

慢性乙型肝炎是我国肝炎后肝硬化、肝癌的主要病因之一, HBV持续复制而导致肝脏炎症坏死是疾病发生发展的关键因素, 而抗病毒和抗纤维化又是治疗慢性乙型肝炎的重点和关键。

■同行评议者

陈志辉, 副教授, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院感染科

■相关报道

辛绍杰等研究认为六味五灵片治疗慢性乙型肝炎, ALT、AST反跳率低、稳定性好, 有很好的安全性。

0.41 vs 4.0±0.43, 均 $P<0.05$ 或 0.01); 治疗后两组HBV DNA转阴率较治疗前升高, 但治疗组与对照组比较差异无显著性意义。

结论: 六位五灵片联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎疗效肯定, 安全性好。

关键词: 慢性乙型肝炎; 恩替卡韦; 六味五灵片

颜炳柱, 陈立艳, 毕蔓茹, 杨宝山. 六味五灵片联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者80例. 世界华人消化杂志 2011; 19(11): 1191-1194

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/1191.asp>

0 引言

慢性乙型肝炎由于HBV迁延不愈, 造成肝细胞炎症损害和肝纤维化, 最终导致肝硬化, 甚至肝癌. 而病毒的复制程度影响HBV感染后进展至肝硬化的速率, 并且HBV复制活跃和肝脏炎症坏死程度是慢性乙型肝炎进展至肝硬化的主要决定因素^[1]. 近年来, 由于多种高效、低毒的核苷类抗病毒药物应用于临床, 使得通过病因治疗阻止和逆转慢性乙肝肝纤维化成为现实^[2]. 因此在抗病毒治疗病因的同时, 积极地减轻肝脏炎症、改善肝纤维化有着重要的意义. 本研究应用六味五灵片联合恩替卡韦对慢性乙型肝炎患者进行治疗, 探讨其临床疗效.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2008-06/2010-06哈尔滨医科大学附属第二医院门诊治疗的慢性乙型肝炎患者80例, 男47例, 女33例, 年龄23-60(平均40.8±9.8)岁, 病程2-35(平均10.9±6.8)年. 随机分为治疗组和对照组, 两组患者在性别、年龄、病程、临床表现、生化指标、HBeAg阳性率及HBV DNA水平等方面无统计学差异, 具有可比性. 全部病例符合2005年中华医学会制定的《慢性乙型肝炎防治指南》^[3]诊断标准. 所有患者治疗前血清HBV DNA $>10^5$ 、HBsAg均阳性; 排除自身免疫性肝病、脂肪性肝病、药物性肝病及血清标志物排除其他嗜肝病毒感染; 排除近6 mo内使用过抗病毒及免疫调节药物患者.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 治疗组给予恩替卡韦0.5 mg/d, 加用六味五灵片, 每次1.5 g, 每天3次, 连服3 mo; 随后每月递减, 连服2 mo, 减量第1月, 每次1.5 g, 每天2次; 减量第2月, 每次1.0 g, 每天2次; 随之再减量为每次1.0 g, 每天1次, 连服7 mo; 对照组给

予恩替卡韦0.5 mg/d, 不服用其他抗纤维化及调节免疫药物; 2组疗程均为48 wk.

1.2.2 观察指标: 采用全自动生化分析仪检测肝功能(ALT, AST); 采用荧光定量PCR法检测HBV DNA定量(HBV DNA定量 $<10^3$ 为阴性); 采用彩色多普勒超声仪检测门静脉内径、脾静脉内径、脾脏厚度. 治疗开始后12、24、48 wk分别检测肝功能、HBV DNA、肝脾彩超. 观察患者临床疗效及药物不良反应.

1.2.3 疗效判定标准: 显效: 临床症状体征消失, ALT、AST恢复正常, 门静脉内径和脾厚度恢复正常(彩超); 有效: 临床症状明显减轻、体征改善, ALT、AST较治疗前水平下降75%、50%, 门静脉内径和脾厚度缩小(彩超); 无效: 未达到上述标准; 总有效率 = 显效率 + 有效率.

统计学处理 计量资料以mean±SD表示, 组间比较用 t 检验; 计数资料采用 χ^2 检验. $P<0.05$ 有统计学意义, 所有数据应用Excel软件进行统计分析.

2 结果

2.1 疗程结束时疗效 治疗48 wk时, 治疗组总体有效率明显高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$, 表1).

2.2 两组患者治疗后肝功能复常率比较 治疗前, 治疗组和对照组的肝功能比较差异无统计学意义; 治疗后, 两组的ALT较治疗前均有显著改善, 但治疗组12、24和48 wk ALT复常率明显高于对照组($P<0.05$, 表2).

2.3 治疗后两组患者HBV DNA变化 两组患者HBV DNA在治疗后12、24 wk均迅速下降, 48 wk时HBV DNA转阴率治疗组略优于对照组, 但差异无统计学意义(表3).

2.4 两组患者治疗前后影像学指标变化情况 治疗前, 治疗组和对照组的门静脉内径、脾静脉内径和脾脏厚度比较差异无统计学意义; 治疗后两组的门静脉内径、脾静脉内径和脾脏厚度较治疗前均有显著缩小, 且治疗组门静脉内径、脾静脉内径、脾脏厚度明显低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$, 表4).

2.5 药物不良反应 两组患者在研究过程中未发生与研究药物相关的不良事件和实验室异常, 安全性良好.

3 讨论

慢性乙型肝炎是我国肝炎后肝硬化的主要病因之一, HBV持续复制而导致肝脏炎症坏死是疾

表 1 两组患者48 wk时疗效比较 $n(\%)$

分组	n	显效	有效	无效	总体有效率
治疗组	42	36(85.71)	5(11.91)	1(2.38)	41(97.62)
对照组	38	21(55.26)	10(26.32)	7(18.42)	31(81.58)

$\chi^2 = 4.0602, P = 0.0439$.

表 2 两组患者ALT复常率的比较 $n(\%)$

分组	n	12 wk	24 wk	48 wk
治疗组	42	26(61.90)	32(76.19)	38(90.48)
对照组	38	14(36.84)	20(52.63)	27(71.05)
χ^2 值		5.0125	4.8671	4.9406
P 值		0.0252	0.0274	0.0262

表 3 两组治疗后HBV DNA转阴率比较 $n(\%)$

分组	n	12 wk	24 wk	48 wk
治疗组	42	22(52.38)	30(71.43)	34(80.95)
对照组	38	19(50.00)	27(71.05)	30(78.95)
χ^2 值		0.0453	0.0014	0.0501
P 值		0.8315	0.9704	0.8228

表 4 两组患者治疗前及治疗后48 wk影像学指标的变化比较 (cm, mean \pm SD)

分组	n	治疗前			治疗后48 wk		
		门静脉内径	脾静脉内径	脾厚度	门静脉内径	脾静脉内径	脾厚度
治疗组	42	1.29 \pm 0.13	0.89 \pm 0.11	4.7 \pm 0.57	1.07 \pm 0.11	0.74 \pm 0.11	3.5 \pm 0.41
对照组	38	1.27 \pm 0.14	0.87 \pm 0.14	4.8 \pm 0.53	1.18 \pm 0.13	0.79 \pm 0.09	4.0 \pm 0.43
t 值		0.6625	0.7139	0.8100	4.097	2.2109	5.3223
P 值		0.2547	0.2387	0.2102	<0.001	0.0149	<0.001

应用要点

本文初步探讨了六味五灵片联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的临床疗效, 联合治疗除保证抗病效果外, 在保肝降酶、快速恢复肝功能及改善肝纤维化程度方面疗效明显。

病发生发展的关键因素, 而抗病毒和抗纤维化又是治疗慢性乙型肝炎的重点和关键^[4]。目前西医在抗病毒治疗方面贡献突出, 在抗炎、抗纤维化的治疗方面, 中医药具有明显优势并且强调整体治疗观念。我们采用六味五灵片联合恩替卡韦治疗80例慢性乙型肝炎, 探讨其治疗效果。

恩替卡韦通过特异性抑制HBV DNA聚合酶反转录活性部位, 体内外研究均证实其有强大的抗病毒活性, 起效快, 作用强, 耐药突变发生率低, 长期使用耐受性好, 逐渐成为抗HBV治疗的一线药物, 已经广泛应用于慢性乙型肝炎的抗病毒治疗并显示了良好的抗病毒效果^[5-8]。本研究结果也证明了其抗病毒效果, 但单用恩替卡韦在保肝降酶、快速恢复肝功能及改善肝脾影像学方面与治疗组相比较, 效果有明显差异。六味五灵片的主要成分为五味子、女贞子、连翘、莪术、莖卖菜、灵芝孢子粉等, 目前临床研究表明六味五灵片可通过改善肝脏生化功能, 减轻慢性肝损伤的肝组织炎性反应, 通过促进细胞外基质蛋白的降解, 降低肝脏内胶原蛋白的沉积, 减轻肝损伤, 从而阻断或逆转肝纤维化^[9,10]。

研究表明门静脉内径、脾静脉内径、脾脏厚度是反映早期肝纤维化较好的指标, 与肝纤维化程度呈正相关, 尤其是对早期肝硬化诊断有重要参考价值^[11-15]。本研究发现, 六味五灵片与恩替卡韦联合治疗虽不能提高HBV DNA转阴率, 但可明显促进慢性乙型肝炎患者肝功复常及临床症状改善, 使病情尽快恢复稳定, 尤其是能够明显改善慢性乙型肝炎肝纤维化程度, 而且未见明显不良反应, 患者耐受性好。建议在应用恩替卡韦抗病毒的同时, 宜加用像六味五灵片这样的药物, 可以长久维持治疗效果, 提高慢性乙型肝炎患者的肝功复常率及改善肝纤维化程度。

参考文献

- 1 谢青, 桂红莲. 乙型肝炎病毒相关肝硬化的抗病毒治疗. 中华肝脏病杂志 2006; 14: 837-838
- 2 Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Archimandritis AJ. Current treatment indications and strategies in chronic hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6902-6910
- 3 中华医学会传染病与寄生虫病学、肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南. 中华肝脏病杂志 2005; 12: 881-889
- 4 白茵, 赵桂珍. 抗病毒治疗在慢性乙型肝炎治疗中的

■同行评价

本文科学性较好, 具有一定的临床参考价值.

- 重要性. 世界华人消化杂志 2008; 16: 5-9
- 5 Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, Pokornowski KA, Eggers BJ, Fang J, Wichroski MJ, Xu D, Yang J, Wilber RB, Colonna RJ. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology* 2009; 49: 1503-1514
- 6 姚光弼, 任红, 徐道振, 周霞秋, 贾继东, 王宇明, 陈成伟. 慢性乙型肝炎患者持续应用恩替卡韦治疗3年的疗效. 中华肝脏病杂志 2009; 12: 881-886
- 7 张全, 程明亮, 刘琴, 穆茂, 张影影, 刘碧芸. 恩替卡韦对核苷初治HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者的疗效. 世界华人消化杂志 2009; 17: 2846-2849
- 8 李金金, 耿长新, 吕志国. 恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎30例. 世界华人消化杂志 2009; 17: 425-428
- 9 韩军, 苏淑慧, 王春平, 周霖, 陆荫英, 贾红军, 陈菊梅. 六味五灵片治疗慢性肝损伤的临床研究. 中西医结合肝病杂志 2007; 17: 266-267
- 10 辛绍杰, 韩晋, 丁晋彪, 陈建杰, 王融冰, 李秀惠, 王业东, 陈菊梅. 六味五灵片治疗慢性乙型肝炎多中心随机对照研究. 中西医结合肝病杂志 2009; 19: 7-9
- 11 杜瑞清, 马春花, 孝奇, 吴小霞. 乙型肝炎病毒感染者门静脉及脾静脉血流量与肝脏组织学变化的关系. 中国介入影像与治疗学 2008; 5: 374-377
- 12 Aubé C, Winkfield B, Oberti F, Vuillemin E, Rousselet MC, Caron C, Calès P. New Doppler ultrasound signs improve the non-invasive diagnosis of cirrhosis or severe liver fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 743-751
- 13 O'Donohue J, Ng C, Catnach S, Farrant P, Williams R. Diagnostic value of Doppler assessment of the hepatic and portal vessels and ultrasound of the spleen in liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 147-155
- 14 赵根成, 王玉忠, 李芳. 慢性肝炎肝纤维化程度与B超探测门静脉、脾静脉内径及脾厚关系的探讨. 中西医结合肝病杂志 2001; 11: 36-37
- 15 温小凤, 蒋忠胜, 柯柳, 陈念, 覃川, 李敏. 门静脉和肝中静脉内径与肝纤维化相关性的临床研究. 临床超声医学杂志 2008; 10: 673-675

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (编辑部主任: 李军亮 2011-01-01)